FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N° THÈSE Année 1914

367

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PRÉSENTÉE PAR

M. MOÏSE TERRAZAS

Né à Gutierres Santa-Cruz (Bolivie)
le 23 août 1885

COMMENT DOIT ÊTRE ENVISAGÉ

LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

SOUS LE CONTROLE COLORIMÉTRIQUE

DE LA MÉTHODE DE VERNES

Président : M. LE PROFESSEUR PINARD

PARIS
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1914

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/commentdoitetree0043mmoi

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Hommage de profonde gratitude

A MES FRÈRES

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PINARD

Professeur de Clinique obstétricale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de médecine
Officier de la Légion d'honneur

Hommage de profonde et respectueuse gratitude pour le très grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Arthur VERNES

Ancien interne des hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté de médecine de Paris
Chef de laboratoire à l'hôpital Broca

Nous avons passé auprès de lui des heures importantes pour notre carrière médicale. Nous lui en exprimons notre profonde reconnaissance.

Ses travaux sur la syphilis et son œuvre du Laboratoire Fracastor font l'objet de cette thèse. Si notre reconnaissance et notre bonne intention peuvent servir quelque peu la cause qu'il soutient avec tant de continuité, nous croirons avoir rendu service à tous.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFOY *in memoriam*

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE PROFESSEUR RECLUS

Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ

Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital Cochin

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAR

Membre de l'Académie de Médecine
Accoucheur de la Clinique Tarnier

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

COMMENT DOIT ÊTRE ENVISAGÉ

LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

SOUS LE CONTROLE COLORIMÉTRIQUE

DE LA MÉTHODE DE VERNES

AVANT-PROPOS

La syphilis frappe aujourd'hui un cinquième au moins de notre population et elle tue dans d'effrayantes proportions ceux qui en sont atteints. Comme un héritage la syphilis se transmet à l'enfant, elle décime notre race dès le berceau. Elle s'oppose à la natalité plus sûrement que la tuberculose ou l'alcool, et c'est elle qui est notre grande pourvoyeuse de petits dégénérés.

Jusqu'à ces dernières années nous ne savions rien, pour ainsi dire, de ce qui pouvait, avec quelques chances, conjurer cette effrayante situation. L'hygiéniste avait été habitué à en prendre son parti. Les services de syphiligraphie eux-mêmes demeuraient des sortes d'asiles où l'on traitait sans conviction ceux qui se présentaient ou ceux qu'on y recueillait comme dans une léproserie au moyen âge.

Ni surveillance, ni thérapeutique, ni moyen prophylactique, rien ne pouvait être opposé à cette sorte de domination exercée par la syphilis.

Ces services de syphiligraphie, d'où on ne pouvait donc, pour beaucoup de raisons, avoir la prétention d'entreprendre une lutte active contre la syphilis, ont fait leur temps ; l'application d'une série de découvertes récentes doit mettre fin aux errements séculaires auxquels il n'y a plus aucune raison de rester assujetti.

Le syphiligraphe ne doit plus se résigner à un état d'impuissance contemplative, mais il doit désirer de toutes ses forces la propagation active des moyens de préservation que nous allons maintenant envisager.

Certains résultats et certaines recherches de longue haleine nous démontrent que, par l'application rigoureuse de nouveaux moyens de préservation, une œuvre systématique de défense contre la syphilis doit aboutir. Nul ne peut rester indifférent à la mise en œuvre de ces moyens ; autour de nous la syphilis est partout. Il n'est pas un seul individu qui ne soit exposé à la contracter.

Pour contracter la syphilis il faut, comme on le sait, avoir été soumis au contact du tréponème (1) par la sérosité d'une lésion syphilitique riche en tréponèmes, soit sur la lésion elle-même, soit sur l'objet qui en est fraîchement souillé.

Sans doute, la peau ou la muqueuse normale de l'homme sain met obstacle à la pénétration du tréponème, qui ne peut la traverser qu'à la faveur d'une petite érosion ; mais la porte d'entrée peut être si minime qu'on peut l'avoir sans s'en douter, la plus légère excoriation d'une muqueuse suffit, et d'autre part les lésions syphilitiques les plus dangereuses au point de vue de la contagion sont tellement discrètes que la double condition pour être infecté — plaie

(1) En 1905, Schaudinn et Hoffmann ont découvert l'agent pathogène de la syphilis : le treponema pallidum.

syphilitique et excoriation superficielle — n'est que trop aisément satisfaite.

La syphilis, on le sait, peut se manifester sur la peau par des accidents du type primaire, secondaire et tertiaire. L'accident « primaire » ou chancre syphilitique se développe au point d'inoculation une vingtaine de jours après le contact infectant; il est indolent, il peut être minuscule, et même, chez la femme, il passe inaperçu 75 fois sur 100.

Les accidents du type « secondaire » sont ceux, on le sait, qui surviennent sur la peau ou les muqueuses peu de temps en général après la période du chancre infectant. Il faudrait qu'ils fussent exceptionellement développés pour attirer l'attention ; en effet, voici à quoi ils se réduisent presque toujours : une roséole syphilitique, dont les discrètes petites taches roses dessinent sous les vêtements une toute petite éruption, de toutes superficielles érosions des muqueuses, vulgairement appelées « plaques muqueuses », qui, elles aussi, ne font aucunement souffrir. La vulve peut en être couverte, la bouche, la langue et les amygdales peuvent être tapissées de ces lésions effroyablement contagieuses, mais l'atteinte est tellement de surface, comme un simple dépoli, pour ainsi dire, du vernis superficiel, qu'il n'en résulte ni une gêne pour le porteur ni un signe d'alarme pour l'entourage.

On ne voit presque plus, dans nos pays, ces ulcères mutilants ou « accidents tertiaires » que la syphilis peut à longue échéance creuser sur le corps.

Ils continuent pourtant à jouer un grand rôle dans l'imagination populaire, puisqu'il est de notion classique que le public croît reconnaître la syphilis sous l'aspect de dermatoses répugnantes avec lesquelles la syphilis n'a rien à voir.

En somme, nous voyons combien la syphilis donne lieu,

du côté de la peau, à des troubles peu sérieux, si on les compare, dans le reste de l'organisme, aux accidents bien autrement graves qu'elle prépare. On constate un jour une ataxie locomotrice, une paralysie générale, un anévrysme de l'aorte ou, sous toutes sortes d'autres modalités, l'atteinte définitive d'un organe essentiel, atteinte depuis longtemps préparée, mais démasquée trop tard, sans que rien cliniquement ne l'ait fait prévoir.

Ces localisations profondes, graves, celles dont meurent les syphilitiques, ne sont aucunement en rapport ni avec l'aspect ni avec l'intensité des manifestations superficielles. Et cependant combien de médecins sont prêts à se tenir pour satisfaits des règles de traitement classique basé sur l'étude des signes extérieurs. N'estimait-on pas heureux le syphilitique qui avait passé sans plaques muqueuses ses 4 ou 5 premières années ?

On lui permettait même de se marier. L'influence du traitement se jugeait par l'absence prolongée de toute manifestation clinique. L'inefficacité de cette méthode traditionnelle n'est que trop prouvée par le nombre de ceux que nous voyons mourir à cause d'elle; sans parler du nombre effrayant de contaminations que nous rencontrons chez la femme, du fait du mari, auquel des règles aveugles permettaient hier encore le mariage.

DE LA MÉTHODE COLORIMÉTRIQUE DE VERNES

Depuis la découverte de Schaudinn et Hoffmann on sait caractériser les lésions syphilitiques par la présence du tréponème pâle, mais la constatation du tréponème pâle ne donne pas la situation générale d'un syphilitique, puisqu'il est impossible de passer tout l'organisme au microscope.

Depuis la découverte de Wassermann (1), on peut caractériser l'existence de foyers syphilitiques par une réaction spéciale. La réaction de Wassermann réunit dans une série de petits tubes : du sérum sanguin de syphilitique — une série d' « antigènes » ou réactifs organiques à fonctions variables, comme l'extrait alcoolique de foie d'enfant mort-né ou de cœur humain — du sérum sanguin de cobaye — des globules lavés de sang de mouton — du sérum sanguin d'un lapin auquel on a plusieurs fois injecté par une veine de l'oreille des globules de sang de mouton — et de l'eau salée.

La réaction se passe dans une étuve, à la température du corps humain. Au bout de quelques heures, lorsqu'elle est faite, on passe les petits tubes à la centrifugeuse ; alors il y a des petits tubes rouges et des petits tubes blancs.

Les rouges parce que les globules de mouton ont fondu comme de la couleur et les blancs parce que ces globules rouges n'ont pas fondu : la centrifugation les sépare comme autant de petits corps étrangers et ils font un petit dépôt

(1) A. Wassermann, A. Neisser u. C. Bruck, Eine sero-diagnostiche Reaction bei syphilis (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1906, p. 745).
A. Wassermann, A. Neisser, C. Bruck u. Schucht, *Zeitschrift f. Hygiene* Bd. LV, 1906, Heft, 3.

rouge au fond des tubes où le liquide est clair comme de l'eau.

Ainsi s'expriment les deux résultats du Wassermann classique : le Wassermann blanc est positif, le Wassermann rouge est négatif. Tout, dans cette réaction, procède d'une science nouvelle qui est due au génie de Bordet et Gengou.

L'application de cette science nouvelle à la syphilis a été particulièrement discutée, et il a fallu beaucoup de précision expérimentale pour mettre au point l'outil merveilleux que nous avons vu manier à l'hôpital Broca par M. Vernes.

Le Wassermann ne donne pas que le blanc et le rouge, il donne les nuances intermédiaires : la gamme en est représentée sur la planche ci-contre (échelle colorimétrique de Vernes).

Si on prépare la réaction de Wassermann d'une certaine façon, on peut découvrir dans les nuances du rouge les nuances de santé des syphilitiques, et la réaction de Wassermann sous la forme que M. Vernes lui a donnée devient une opération de mesure.

La chose n'est pas difficile à comprendre : l'humeur syphilitique fait le Wassermann blanc parce qu'elle contient la substance émanée du tréponème pâle que nous appellerons par abréviation « substance pâle ». Si le tréponème est très actif, il y a beaucoup de substance pâle ; si le tréponème est peu actif il y a peu de substance pâle. On n'a qu'à se souvenir que c'est la *substance pâle* qui rend les petits tubes pâles : plus il y a de substance pâle, plus les petits tubes sont pâles ; ils tendent d'autant plus vers le rouge qu'il y a moins de substance pâle ; s'il n'y a pas de substance pâle du tout, ils ont la teinte rouge n° 8, à une condition, toutefois, c'est qu'on ait observé les précautions indiquées par M. Vernes (1).

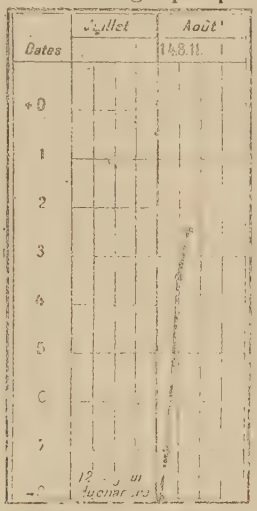
(1) Les signes humoraux de la syphilis.— Introduction à l'étude des conditions expérimentales du Traitement de la syphilis, 1913. Paris, J.-B. Baillière et fils.

ECHELLE DE VERNES

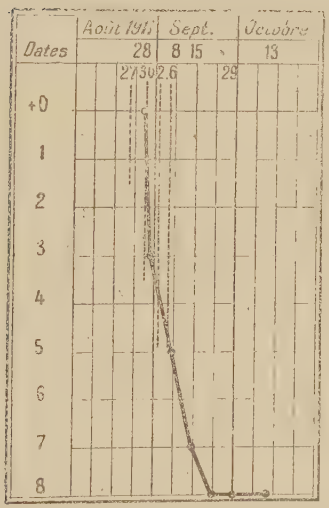
POUR REACTIONS DE WASSERMANN

LEUNE - PARIS

Ainsi l'homme normal donne la teinte 8. Mais si cet homme contracte la syphilis, on voit bientôt apparaître la substance pâle comme sur le graphique I.



Graphique I. (A. Vernes)

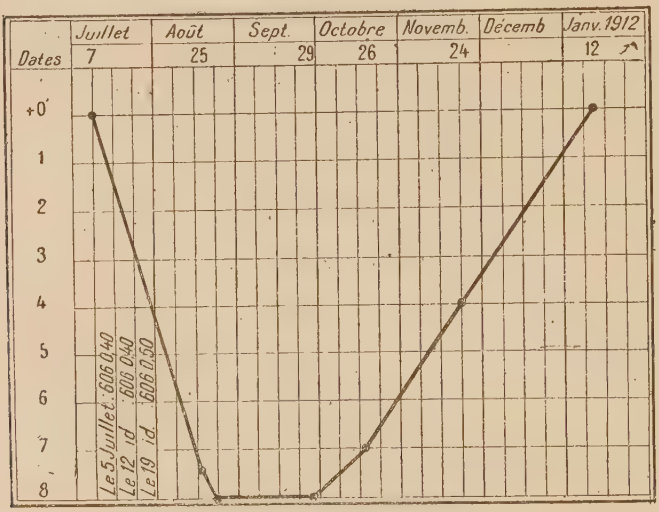


Graphique II. (A. Vernes)

Si maintenant on soumet le malade à un traitement suffi-

samment énergique, on voit la substance pâle disparaître comme sur le graphique II.

Lorsque ce traitement énergique a été interrompu trop tôt, on en est bientôt prévenu par la réapparition de la substance pâle comme sur le graphique III.



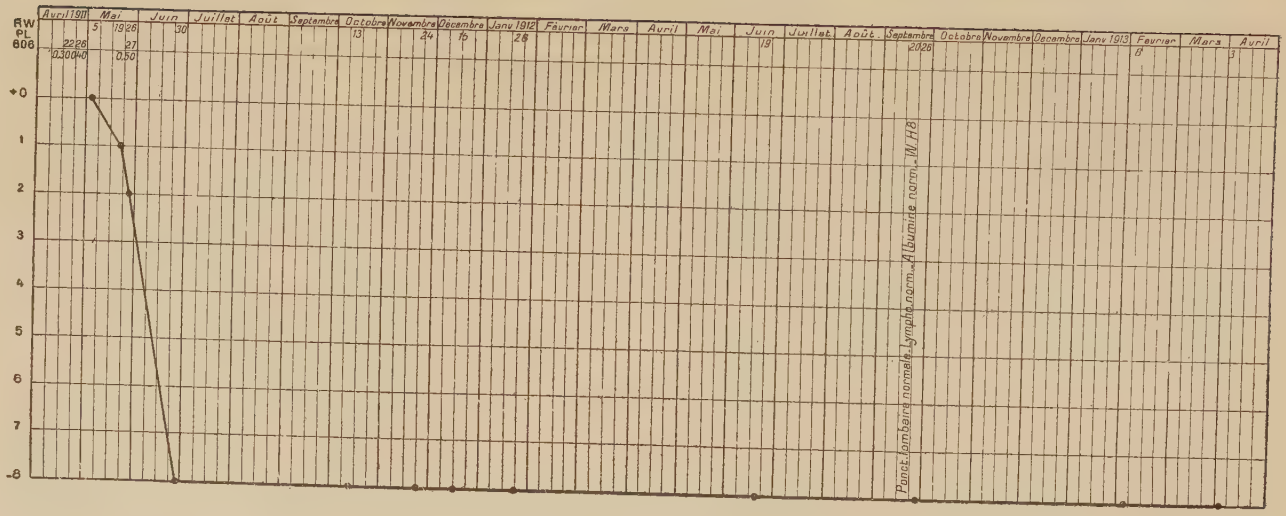
Graphique III (A. Vernes).

Dans le cas contraire, la substance pâle ne réapparaît pas, graphique IV.

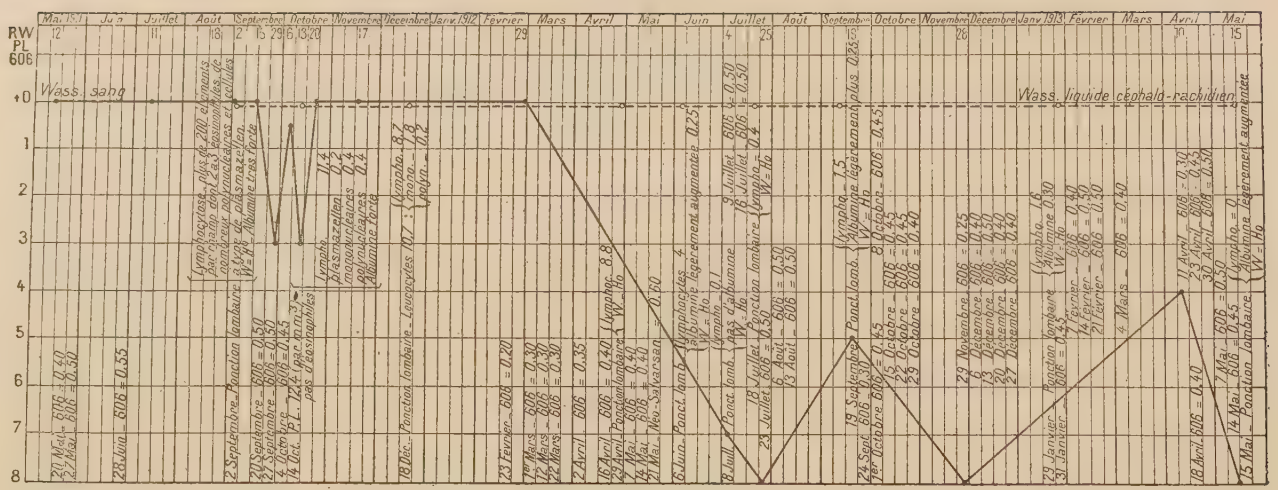
Il ne faudrait pas croire que ce résultat soit toujours facile à obtenir. Le graphique V nous montre combien la syphilis peut résister au traitement.

Les altérations du liquide céphalo-rachidien expliquent sur ce graphique la difficulté du traitement.

La syphilis peut prendre position dans de véritables places fortes ; elle a ses « centres de résistance ». Il y a deux centres de résistance : l'un sur les méninges, l'autre ailleurs que sur les méninges. Le centre de résistance ailleurs que sur les méninges n'est pas fréquent, on peut l'observer dans



Graphique IV (A. Vernes).



Graphique V (A. Vernes).

la leucoplasie buccale syphilitique. M. Vernes en a, dans sa collection de graphiques, plusieurs cas typiques.

Le centre de résistance sur les méninges est extrêmement fréquent. Il n'y a qu'un moyen de le voir, c'est de faire une ponction lombaire et d'examiner le liquide céphalo-rachidien.

Si les méninges ne sont pas touchées,le liquide céphalo-rachidien du syphilitique est aussi normal que celui d'un homme sain. On n'y trouve ni substance pâle, ni globules blancs, ni albumine en quantité notable.

En effet le cerveau et la moelle baignent dans le liquide céphalo-rachidien comme une pièce anatomique dans l'alcool de son bocal, mais avec cette différence que l'alcool mouille la pièce tandis que tout ce que le liquide céphalo-rachidien touche est séparé de lui par une toile imperméable : le liquide céphalo-rachidien est isolé dans son sac méningé.

Du moment qu'il présente des altérations, c'est qu'il y a atteinte des méninges.

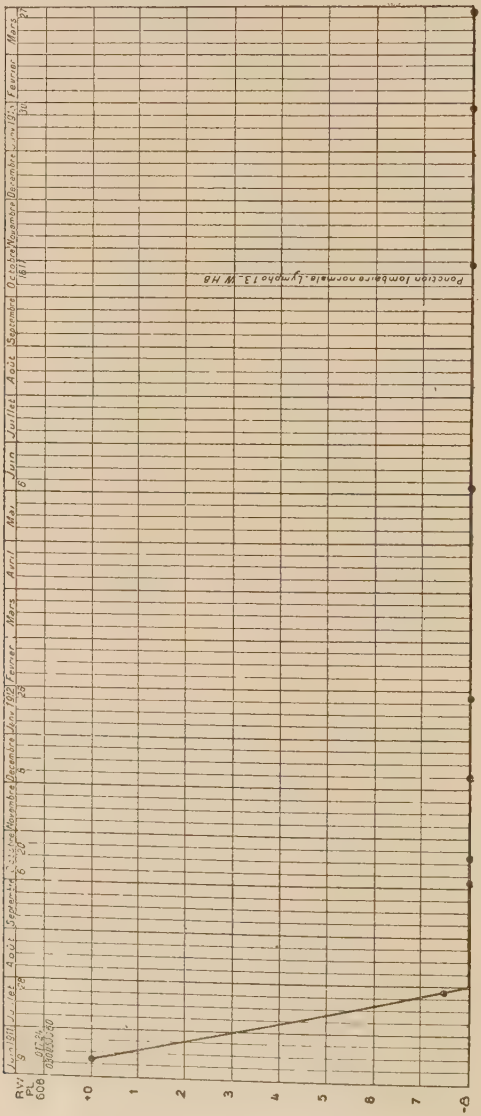
Cette atteinte des méninges n'est trahie par aucun signe clinique.

L'étude attentive du liquide céphalo-rachidien permet donc seule de la reconnaître en temps utile. D'autre part, la syphilis peut se cantonner dans l'atmosphère des centres nerveux emprisonnant avec elle, dans le sac céphalo-rachidien,la substance pâle.

On comprend donc combien l'examen du sang est insuffisant pour juger de l'état des centres nerveux et comme il est nécessaire d'interroger parallèlement à l'autre pôle humoral de la syphilis la gaine fluide des centres nerveux.

Entre le syphilitique dont le liquide céphalo-rachidien est normal et le syphilitique dont la ponction lombaire éta-

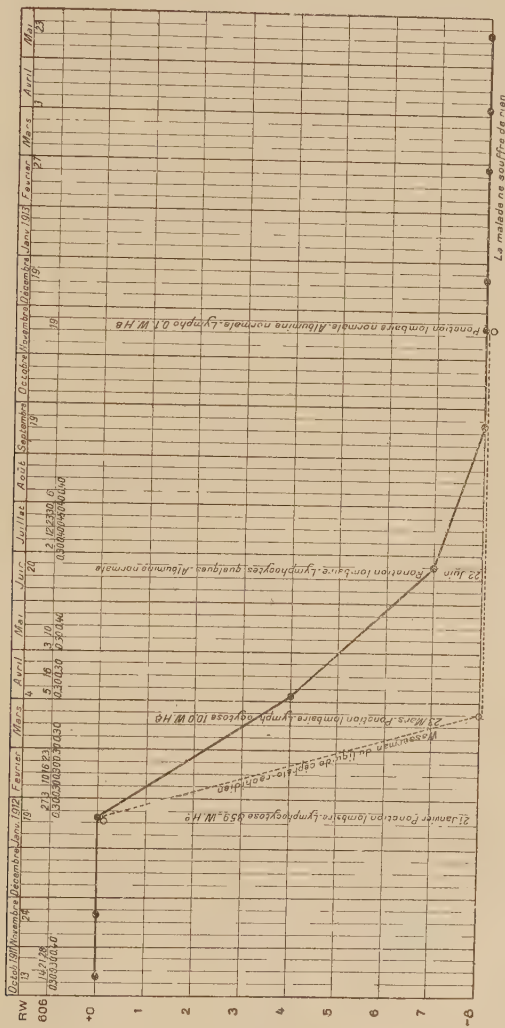
blit l'existence d'un processus méningé,il y a la même différence qu'entre le jour et la nuit.



Graphique VI. — Syphilis secondaire (A. Vernes).

Le premier a les plus grandes chances de s'en tirer avec

un traitement simple : trois injections de 606 dans le cas du graphique VI.



Graphique VII. — Syphilis secondaire (A. Vernes).

On est sûr pour le deuxième que le traitement sera compliqué : dix-sept injections de 606 dans le cas du graphique VII.

Le sel d'Ehrlich injecté dans le sang agit facilement là où la circulation est large, mais toutes les fois que le tréponème se trouve à l'abri des vaisseaux capillaires, comme il peut le faire à la surface de la langue dans les lésions épidermiques de la leucoplasie ou sur certains feuillets méningés, le médicament trouve une barrière.

Le traitement par le 606 doit être fait d'une série d'injections successives, répétées *jusqu'à extinction des derniers foyers d'entretien*, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'on ne puisse plus trouver ni substance pâle dans le sang, ni substance pâle, ni globules blancs dans le liquide de ponction lombaire.

Lorsque la substance pâle a rapidement disparu sous l'influence du traitement et que son absence s'est maintenue au delà de 7 mois, sous le contrôle une fois fait d'un liquide céphalo-rachidien normal, nous ne l'avons jamais vu réapparaître depuis le début d'une période d'observation qui atteint maintenant sa quatrième année. Les malades sont habitués à revenir tout de même et leur surveillance continue. Mais déjà, avec ce que nous savons, nous sommes sûrs que la disparition brusque des signes humoraux suivie d'une longue période pendant laquelle il est impossible de retrouver la moindre trace de ces signes humoraux témoignent d'un état absolument anormal pour une syphilis en évolution. Ce que nous connaissons de la définition de la syphilis par les signes humoraux nous montre que leur absence, sous une certaine forme, est bien près de pouvoir définir la guérison. Dans tous les cas nous ne connaissons pas d'autres méthodes qui permettent de faire ni mieux ni plus vite.

En ce qui concerne la syphilis nerveuse, pense-t-on que les malades dont le graphique nous montre une ponction lombaire, normale, depuis trois ans, sous le contrôle d'un

sang normal, aient des chances de faire plus tard de l'ataxie locomotrice ou de la paralysie générale, alors qu'il nous est démontré que ces syphilis nerveuses s'annoncent dès les premiers temps de la syphilis par des altérations du liquide de ponction lombaire ?

Il y a des syphilis qui ne demandent qu'à s'éteindre, comme celles dont on ne retrouve plus rien au bout de quelques années, même si on les abandonne au mercure.

Il y a, au contraire, des syphilis incendiaires, comme pour ce malade que l'on met, dès le chancre, aux injections quotidiennes de biiodure de mercure et qui meurt, à la soixante-douzième injection, d'une syphilis intracranienne.

Mais il y a des syphilis *résistantes*, qui, si on ne les arrête au chancre avec le remède d'Ehrlich, prennent position en certains points de l'organisme, où les coups redoublés du traitement portent difficilement.

APPENDICE

Nous n'avons pu que résumer les règles médicales que M. Vernes a établies par une suite de recherches sur le Wassermann, sur la ponction lombaire et sur le sel d'Ehrlich.

Laissant de côté ce qui, dans ces recherches, n'intéresse absolument que le laboratoire, réunissons au contraire certains détails de technique que le médecin doit connaître s'il veut, par l'intermédiaire du laboratoire, se livrer à une réelle observation de la syphilis, et traiter ses malades comme on doit le faire aujourd'hui.

⁂

On sait que l'architecture de la molécule de 606 permet d'injecter dans l'organisme des doses considérables d'arsenic sous une forme peu toxique, mais la molécule de 606 est fragile et si elle se décompose, l'arsenic reprend sa toxicité. Nous devons donc dire un mot de la préparation des solutions injectables de 606.

Sur la toxicité des solutions de salvarsan d'après leur neutralisation.

Neutralisation des solutions de chlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzène.

Par A. Vernes et J. Ch. Bongrand.

(*Société de Biologie*, séance du 27 juillet 1912, t. LXXIII, p. 299.)

« La neutralisation des solutions de diphénols et en particulier du dichlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzène

(606 d'Ehrlich; salvarsan; arsénobenzol) soulève un problème chimique important et que personne à notre connaissance n'a résolu explicitement. La toxicité des oxhydriles phénoliques libres est connue; on a dit même qu'il faut ajouter de la soude aux solutions de salvarsan jusqu'à ce qu'il ne reste plus dans le mélange aucun dérivé monosodique injectable. Tous les auteurs qui ont voulu faire ainsi ont injecté à leur insu un peu de salvarsan monosodique, et ils n'ont pu faire autrement : c'est précisément ce que nous avons pu démontrer par la physico-chimie.

L'équation théorique de neutralisation n'est exacte que sur le papier ou en milieu *concentré;* on sait, en effet, que tout diphénol possède deux degrés différents d'activité acide : l'un est faible, l'autre très faible. En solution *diluée*, le sel disodique de diphénol se dissocie; ses composants se désunissent par hydrolyse et reprennent en partie leur individualité. C'est ainsi que, dans les solutions diluées usuelles de salvarsan, on aura un mélange de sel disodique, de sel monosodique et de soude libre, où les fonctions phénoliques ne seront plus complètement neutralisées. Pour obtenir cette neutralisation en solution diluée, il devient nécessaire d'ajouter de la soude jusqu'à ce que la tension de soude libre en excès dans le mélange équilibre cette force hydrolytique qui tend à dissocier le sel disodique, il s'agissait de déterminer cette quantité de soude nécessaire.

Pour faire cette détermination nous avons eu recours à deux méthodes physico-chimiques : la cryoscopie et la méthode des résistances électriques (1). Et les mesures effectuées par les deux méthodes permettent de conclure que, pour une solution de salvarsan à 1 centigramme pour 3 cmc. d'eau

(1) Voir le détail des expérienees et les courbes dans l'article sur « la neutralisation des solutions de chlorhydrate dioxynaminoarsénobenzène », par J.-Ch. Bongrand et Vernes (*Revue scientifique et technique de chimie appliquée*, juin 1912).

chlorurée à 6 p. 1000, il faut à peu de chose près 100 milligrammes de soude *pour transformer intégralement en sel disosique* 0 gr. 20 de salvarsan, ce qui reviendrait à employer pour 2 centigrammes de salvarsan 1 cmc. d'une soude titrée décarbonatée à 10 p. 1000. Ceci est très au-dessus de la quantité théorique (67 milligr. pour 0, 20 de salvarsan, ou 1 cmc. de soude à 6,7 p. 1000 pour 2 centigrammes de salvarsan).

Par contre, une solution contenant un tel excès de soude n'est plus utilisable, parce qu'au point de vue biologique la question des veines prime la question d'une parfaite neutralisation. De telle sorte que, entre la quantité de soude *théoriquement* nécessaire et la quantité physico-chimiquement nécessaire, la formule de neutralisation doit être une *formule d'opportunité*. Nous pouvons maintenant l'établir de façon très précise (1).

L'étude en série des réactions thermiques des malades nous avait conduit à la formule suivante : 1 centimètre cube de soude à 7, 2 p. 1000 pour 2 centigrammes de salvarsan (2).

La cryoscopie des solutions et l'étude de leur résistance électrique nous a amené naturellement à l'emploi de solutions entièrement neutralisées. L'effet thrombosant sur les veines nous a amené progressivement en arrière, de telle sorte qu'en sens inverse nous nous sommes trouvés revenir au taux que nous préconisions depuis un an.

Il faut se garder de descendre au-dessous de ce taux

(1) La soude employée doit être *non carbonatée*, et il est indispensable, dans le cours des manipulations, d'éviter l'action de l'acide carbonique de l'air qui aurait pour effet de carbonater la soude libre et d'augmenter la quanitté de dérivé monosodique.

(2) *a*) Recherches de VERNES, publiées par JEANSELME et TOURAINE, *Journal médical français*, du 15 octobre 1911.

b) « 606 et fièvre ». *Société de Dermatologie*, janvier 1912, par A. VERNES, en collaboration avec JEANSELME et J.-Ch. BONGRAND.

pour n'avoir pas d'accidents toxiques. On ne peut guère monter au-dessus si l'on veut respecter la tolérance des veines. Les veines supportent mal un excès de soude ; on l'admet en principe depuis la communication de MM. Darier et Cottenot. En fait, à quantités égales de soude, les chances de réactions endothéliales et d'oblitération locale dépendent de conditions anatomiques. Une petite veine remplie à flots par le liquide injecté fera l'office d'un tuyau de 6o6 pur, absolument comme le caoutchouc de l'injecteur. Avec Marcel Bloch nous en avons fait la petite preuve expérimentale suivante : Une veine ayant été piquée accidentellement à deux endroits, au pli du coude d'abord, puis, aussitôt après, 10 centimètres plus bas sur l'avant-bras, pour y pousser l'injection, nous avons vu le liquide injecté ressortir jaune, absolument limpide, par l'orifice du pli du coude, au point qu'il y en a eu une notable déperdition ; il suffisait par contre de suspendre un instant la pression dans l'appareil pour voir le suintement de liquide jaune remplacé par un suitement veineux rutilant. On comprend sans qu'il soit besoin d'insister que, pour des raisons inverses, une injection très alcaline poussée lentement et diluée dans le sang d'une grosse veine puisse, comme nous l'avons expérimenté, ne donner du côté de la paroi aucune réaction. Trop alcaline pour une veine donnée, la solution provoque la sensibilité de l'endothélium veineux, et le malade souffre immédiatement. »

Formule de la solution injectable de 6o6 (Vernes).

Après avoir ouvert aseptiquement la petite ampoule du commerce qui contient dans le vide la poudre de salvarsan, on verse cette poudre dans un récipient stérile avec une solution stérilisée de chlorure de sodium à 6 p. 1000. Cette solution

chlorurée est faite avec de l'eau distillée que l'on a recueillie à l'alambic directement et dans des récipients particulièrement propres, soit qu'on l'emploie quand elle vient d'être distillée, soit qu'on la mette tout de suite, bouillie ou non bouillie, mais filtrée sur papier Chardin, en ampoules stériles, pour la conserver indéfiniment. On a mis, pour dissoudre la poudre de salvarsan, une quantité suffisante de cette solution chlorurée. Lorsque tout le salvarsan est dissous, *mais pas avant*, on neutralise en ajoutant de la soude (chimiquement pure et *non carbonatée*) à 7,2 p. 1000, un centimètre cube pour deux centigrammes de salvarsan. Au moment où on commence à verser la soude il se forme un précipité comme de la moutarde anglaise, ce précipité atteint un maximum, puis il se redissout au fur et à mesure que l'on continue à verser la soude ; si on va doucement on voit qu'il s'est entièrement redissous avant qu'on ait fini de verser la quantité de soude nécessaire. Ensuite on étend avec la solution chlorurée à 6 p. 1000 : quantité suffisante pour que 1 centigramme de salvarsan soit contenu dans 3 centimètres cubes d'excipient. Pour l'introduire dans l'ampoule à injection, on la passe dans l'entonnoir avec un papier filtré stérilisé au four à flamber ou un bouchon d'ouate autoclavé ou même bouilli dans la poissonnière. Pour détacher les particules textiles qui peuvent se trouver sur la face externe du filtre on a eu soin de filtrer à blanc dans un autre récipient une petite quantité de liquide.

On a alors dans son ampoule une belle solution jaune d'or, optiquement vide, et qui est isotonique à une solution titrée de chlorure de sodium à 6,6 p. 1000.

Cette solution ne se conserve pas, à moins qu'on ne fasse le vide au-dessus du liquide, ce qui est d'ailleurs la façon de pouvoir transporter la solution toute préparée dans son ampoule. Le chimiste peut préparer ainsi quelques heures d'avance l'injection de 606 dans une ampoule munie aux

deux bouts de caoutchoucs à vide, que l'on bloque avec une pince à vis, celui du haut, lorsque l'aspiration produite par la trompe à eau est suffisante, c'est-à-dire après avoir quelque peu laissé bouillir le liquide dans le vide.

Mais, à l'air libre, la solution se modifie, lentement si elle est froide et laissée au repos ; vite, si on la remue au contact de l'air et s'il fait chaud. Dans ces modifications interviennent des phénomènes d'oxydation et parmi eux il en est qui font virer la solution au vert. Ce ne sont pas les plus dangereux.

Nous venons de voir que la solution fraîchement préparée contient un mélange : dérivé disodique + dérivé monosodique + soude pure. La soude libre est avide de l'acide carbonique de l'atmosphère. Si on laisse faire on a bientôt le mélange : dérivé dissodique + dérivé monosodique + soude pure + *carbonate de soude*. A mesure que la solution se carbonate, la quantité de soude libre diminue augmentant progressivement la proportion du dérivé monosodique *toxique*.

Le carbonate de soude est parfaitement soluble, et l'altération qu'il provoque est d'autant plus à craindre qu'elle n'est annoncée par aucune modification de couleur. D'où la précaution, lorsqu'on prépare en ampoule ouverte à l'air le liquide pour plusieurs injections comme dans un service hospitalier, d'employer un peu plus de soude : 1 centimètre cube de soude *décarbonatée* à 8 p. 1000 pour 2 centigrammes de salvarsan (1).

Technique de l'injection intraveineuse (*Vernes*)

L'injection intraveineuse est une petite opération qui, pour être réussie, doit être bien réglée.

(1) A. Vernes et J.-Ch. Bongrand, *Paris médical*, 25 janvier 1913, page 197 ; Baillière, édit.

Il s'agit, en effet, d'atteindre une veine sous-cutanée avec une aiguille, de perforer une des parois de ladite veine, puis, sans faire une échappée à travers la paroi opposée, de bien engager l'aiguille *dans la lumière du vaisseau*, pour qu'aucune trace de liquide ne puisse fuser dans le tissu cellulaire.

Recherche préliminaire de la veine. — Les souvenirs anatomiques sont de peu d'importance, puisque les veines superficielles varient d'un sujet à l'autre.

De l'œil *et du doigt*, sans hâte, on explore les veines du bras, qu'on a fait gonfler comme pour la saignée avec une bande de caoutchouc fixée au-dessus du coude par une pince. Il faut *prendre son temps pour choisir une bonne veine : la meilleure n'est pas la plus grosse, ni celle qu'on voit le mieux, mais c'est la plus fixe.*

La plus mauvaise est celle qui n'a aucune fixité latérale et glisse sous la peau comme un noyau de cerise.

Très habituellement, c'est au pli du coude ou dans son voisinage immédiat qu'on trouvera le nécessaire : une veine, peut-être pas très saillante, ni très visible, mais formant sous le doigt un cordon d'une certaine importance, compressible et tendu par la compression élastique, mais qu'on ne sent plus dès qu'on ôte la bande.

Choix de l'aiguille. Son montage sur un embout en verre. — On se sert des aiguilles usuelles — platine ou nickel. *Diamètre* moyen : un millimètre. On peut en employer de plus grosses ou de plus fines, suivant le calibre de la veine.

Il faut que la pointe pique bien, il ne faut pas, d'autre part, qu'elle soit tout à fait aussi longue que celle qu'on fait souvent aux aiguilles pour injections intra-musculaires, parce qu'on transpercerait de part en part le vaisseau au moment où l'œillet de l'aiguille est parvenu tout entier

dans la veine ; donc *biseau* modéré : trois millimètres de longueur moyenne.

La *longueur* des aiguilles ne doit pas être démesurée, mais il vaut mieux les avoir trop longues que trop courtes, parce que, comme on est obligé de leur aiguiser la pointe de temps en temps, elles raccourcissent en vieillissant ; longueur moyenne : trois centimètres et demi.

Le montage préalable de l'aiguille concourt à la réussite immédiate de l'injection. On pourrait faire la ponction d'abord, puis, lorsque l'aiguille est en bonne position dans la veine et que le sang sort à flot par le pavillon de l'ai-

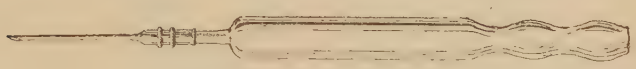


Fig. 1. — Indicateur terminal en verre interposé entre le tube de caoutchouc et pavillon de l'aiguille.

guille, adapter à celle-ci le tube qui amène sous pression le liquide à injecter. Ce procédé est dégoûtant, et il provoque des déplacements de l'aiguille au moment où on la relie au tube.

Si l'aiguille est montée, au contraire, dès le début sur le tube de caoutchouc, par l'intermédiaire d'un *indicateur terminal en verre*, embout de cristal tout aussi simple que le tube d'une seringue de Luër, l'injection devient simple et propre.

Le tube de caoutchouc est lui-même agrémenté de place en place par un petit raccord de verre, pour qu'on voie à travers ce qui se passe dedans. Le tube est purgé d'air et amorcé; deux doigts de la main gauche pincent le caoutchouc pour retenir la colonne de liquide dans la zone transparente de l'embout, au contact du pavillon de l'aiguille, pour qu'on puisse, au moment de la piqûre, avoir l'ampoule près du sol. Si on arrivait sous la peau avec de la pres-

sion, on ne saurait pas ce qu'on fait. Avec l'ampoule basse, il suffit de desserrer un petit peu les doigts de la main gauche pour savoir qu'on est dans le vaisseau en laissant refluer un peu de sang dans l'embout; très peu, bien entendu, pour ne pas ensanglanter malproprement tout le tuyau. On peut pousser alors l'injection en élevant l'ampoule ou, ce qui est très commode, avec une soufflerie de thermocautère.

Décomposition des temps pour la ponction veineuse. — La ponction d'une veine est une toute petite opération,

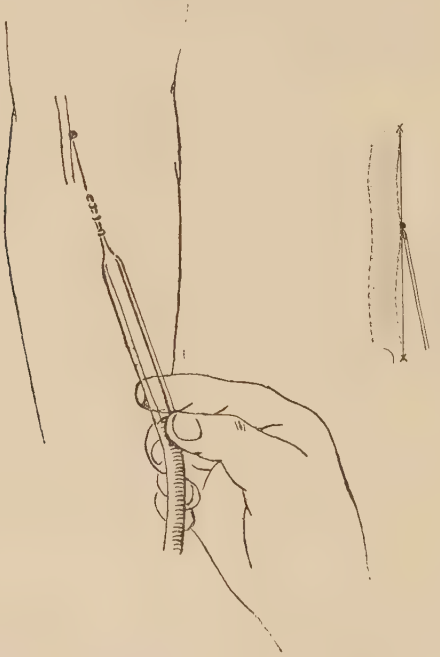


Fig. 2. — *Premier temps.* — Sur la *ligne de repère* que le bord de la veine en position normale dessine sur la peau, enfoncer l'aiguille tangentiellement au vaisseau. Aussitôt qu'elle a traversé la peau, l'aiguille se trouve en contact avec la veine.

mais elle fait peur encore à tant de médecins qu'il ne faut pas craindre de l'expliquer d'une manière un peu enfan-

tine. Les trois temps pour tout le monde arrivent bien vite à n'en faire qu'un seul.

Premier temps. Manière de placer la piqûre à la peau. — Contre la veine, sur la *ligne de repère* que le bord de la veine dessine sur la peau, enfoncer l'aiguille tangentiel-

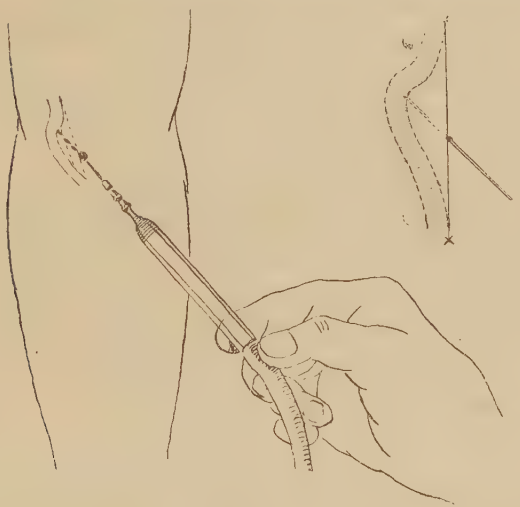


Fig. 3. — *Deuxième temps.* — Ayant ouvert l'angle que l'aiguille fait avec la veine, pousser l'aiguille sur la veine. Celle-ci fait un arc. Tendre l'arc sur la pointe de l'aiguille jusqu'à limite de la résistance élastique du vaisseau. La veine cède et s'*enferre* sur l'aiguille. L'aiguille a franchi la paroi au moment où on voit apparaître du sang dans l'embout de cristal (A. Vernes).

lement au vaisseau, pour ne piquer que la peau. Celle-ci traversée, la pointe de l'aiguille se trouve ainsi immédiatement en contact avec la veine. Quoi qu'il arrive, il suffira de ramener la pointe de l'aiguille juste au-dessous de l'orifice cutané pour être sûr de retrouver la veine. La projection sur la peau du bord de la veine en position normale constitue donc une ligne de repère véritable.

La veine ayant deux bords, l'opérateur pourrait choisir celui des deux qu'il préfère, suivant la commodité de sa

position. Il doit néanmoins tenir compte de ce fait que la fixité d'une veine varie souvent, suivant le côté où on exerce sur elle une poussée latérale. Dans ce cas, on ne choisira évidemment pas le bord suivant lequel la veine est le plus mobile.

Deuxième temps. Manière de ponctionner la veine. — Ayant ouvert l'angle que l'aiguille fait avec la veine, pousser l'aiguille dans la direction du vaisseau. (En dehors des mouvements nécessaires pour vérifier la position de la veine sur la pointe de l'aiguille, ne pas faire de va-et-vient sur place.) Sous la poussée de l'aiguille, la veine décrit un arc. Progressivement, sous le contrôle de l'œil et du doigt, tendre l'arc veineux sur la pointe de l'aiguille, et, sans lâcher pied, poursuivre jusqu'à limite de la résistance du vaisseau. La veine cède et *s'enferre* sur l'aiguille. L'aiguille a franchi la paroi de la veine au moment où on voit apparaître du sang dans l'embout de cristal.

Si, au cours de ce deuxième temps, la pointe avait dérâpé et laissé échapper l'aiguille, on en serait quitte pour revenir en arrière sous l'orifice cutané chercher la veine. La veine ne peut fuir que latéralement, et comme on l'aborde sur un de ses côtés, on est bien sûr qu'elle ne peut glisser que du côté opposé. Comme, d'autre part, elle ne peut pas fuir en profondeur, il va de soi qu'il ne faut pas viser trop profondément.

Troisième temps. Manière de cathétériser la veine. — *Au lieu de commencer l'injection dès que le sang est apparu dans l'embout, pousser l'aiguille plus avant, après l'avoir ramenée dans l'axe de la veine.* On ne doit plus, cette fois, agir de la pointe, mais aussitôt qu'on a la *sensation que l'aiguille est libre dans la lumière du vaisseau*, il faut la faire progresser doucement par petits mouvements de rotation autour de son axe.

Le cathétérisme de la veine représente le temps le plus important pour la réussite de l'injection. Il est réussi du moment qu'il suffit d'ouvrir les doigts, maintenus sur le tuyau, pour voir le sang descendre franchement dans l'embout, *non pas en filet grêle* teintant le liquide de l'injection, *mais en colonne homogène faisant piston*, comme la colonne d'un thermomètre.

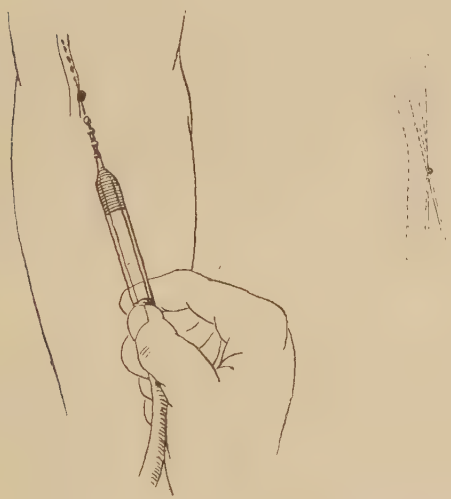


Fig. 4. — *Troisième temps.*— Au lieu de donner le signal pour l'injection *dès* l'apparition du sang, pousser l'aiguille dans la veine après l'avoir ramenée *dans l'axe* de la veine en la faisant progresser doucement par de petits mouvements de rotation sur elle-même. Le cathétérisme est réussi du moment qu'il suffit d'ouvrir les doigts maintenus sur le tuyau de caoutchouc pour voir le sang descendre franchement dans l'embout (A. Vernes).

Si on a manqué l'introduction de l'aiguille, le liquide fuse dans le tissu cellulaire, ce qui s'accompagne aussitôt d'un gonflement local et de vives douleurs. Il ne faut pas s'émouvoir, mais il faut arrêter immédiatement, pour tout recommencer ailleurs. On a blessé la paroi opposée de la

veine, ou l'œillet de l'aiguille est en porte-à-faux sur la paroi du vaisseau.

Si on arrête l'injection, cela n'a pas autrement d'inconvénient. Quelques centimètres cubes dans le tissu cellulaire font pendant quelques heures souffrir le malade, et c'est tout. Mais si on avait le tort de s'obstiner, cela s'est vu, on provoquerait une mortification locale accompagnée ou non du sphacèle de la peau.

***

Quant à ce qui est de la quantité de médicament à injecter, nous avons dit que la solution contient un centigramme de salvarsan pour trois centimètres cubes de liquide. Les ampoules sont graduées. Avant de commencer l'injection on repère le niveau sur la graduation de l'ampoule, et suivant que l'on a décidé d'injecter 0,30, 0,40, etc., on compte 90, 120 centicubes, etc., sur la paroi de l'ampoule. L'indication des doses est fournie par l'étude du malade. Il faut commencer par des doses d'autant plus petites qu'on est moins au courant des conditions générales qui permettent d'apprécier la tolérance du malade pour le 606. C'est ainsi que, s'il n'y a pas de contre-indication spéciale, pas d'insuffisance rénale, on pourra injecter la première fois 0,20 centigrammes chez la femme, 0,25 chez l'homme.

Si les injections ont lieu tous les huit jours, on pourra petit à petit augmenter les doses de cinq en cinq centigrammes.

En dehors de l'examen des urines, avant chaque injection (albumine surtout), on fera prendre au malade sa température, deux heures, quatre heures et six heures après l'injection. Une élévation thermique, même si elle se produit après la première injection, doit être immédiatement considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme un avertisse-

ment pour ne pas augmenter les doses.Si, au contraire, le malade supporte parfaitement le 606, on s'en aperçoit au fur et à mesure du traitement. Il a de l'appétit, il éprouve un certain bien-être, il engraisse. Le praticien peut donc, par tâtonnement, arriver aux doses les plus actives. Cinquante centigrammes sont déjà pour l'homme une dose forte. Pratiquement nous atteignons tout au plus soixante centigrammes. Bien que nous n'ayons jamais eu d'accidents à déplorer, nous ne savons que trop combien ils pourraient se produire facilement et nous devons recommander dans ce chapitre *une grande prudence*, parce que nous n'avons pas assez de place pour envisager les éléments d'appréciation qui permettent de choisir les malades auxquels conviennent les doses fortes. Le médecin qui veut les employer doit se mettre complètement au courant de la question. Et pour ce que nous pensons, nous le renverrons à la page 79 du mémoire intitulé : les Signes humoraux de la syphilis (1).

Prise de sang.

Tout médecin doit savoir faire une prise de sang. On recueille le sang par ponction aseptique d'une veine du bras, habituellement au pli du coude. Tout ce que nous avons dit plus haut à propos de la ponction veineuse pour injection de 606 peut servir ici. La compression circulaire du bras est indispensable pour que le sang coule. L'aiguille est montée sur un tube de caoutchouc de cinq centimètres de long, le tout a bouilli, on expurge bien l'eau avant de s'en servir en pinçant l'orifice postérieur du caoutchouc et en appuyant à plusieurs reprises sur le reste comme sur une poire; s'il restait de l'eau dans le tube, elle hémolyserait les premières gouttes

(1) A. Vernes, Les signes humoraux de la syphilis, J.-B. Baillière et fils, édit.

de sang et on aurait un sérum teinté, ce qu'il ne faut pas.

Le sang est recueilli dans un tube à essai sec et stérilisé, où il coagulera et où il se rétractera ensuite en laissant surnager le sérum. Le médecin peut à la rigueur envoyer par la poste au laboratoire, mais il doit alors savoir décanter le sérum. Si le caillot voyage avec le sérum, celui-ci ne vaut rien du tout, il est rougi par les heurts du voyage et par une altération secondaire des globules.

Lorsque le sang a coagulé, on agite le tube en le tapant dans le creux de la main, ou en le faisant vivement tourner sur son axe entre les deux mains, pour décoller le caillot des parois du tube.

Le caillot une fois décollé, on le laisse se rétracter au fond du tube. Il faut une nuit. Il ne reste plus alors qu'à décanter le sérum surnageant, dans un autre tube à essai stérile. Pour cela on incline doucement le tube qui contient le caillot d'un mouvement continu et sans jamais revenir en arrière, ce qui aurait pour effet d'agiter le caillot et de soulever des globules rouges dans le sérum. Si on a eu soin de prélever 12 ou 15 centicubes de sang, il y a suffisamment de sérum pour que la petite manipulation soit facile. Le mieux est ensuite de boucher le tube de sérum avec un bouchon bien bouilli, en caoutchouc de préférence. La façon la plus simple de stériliser un tube de verre est de le prendre avec une pince et de le chauffer d'un bout à l'autre sur une lampe à alcool.

Le sérum sanguin pour la réaction de Wassermann doit être clair, non hémolysé, frais.

Ponction lombaire.

Quelques mots seulement sur la ponction lombaire.

Pratiquée telle que nous l'avons vu faire par M. Vernes,

on peut véritablement dire que le malade ne la sent pas. Le malade couché, fait le gros dos au bord du lit. L'aiguille est montée sur une seringue où il y a deux centicubes de novocaïne à 1 0 0. La ponction est faite lentement, de façon à ce que la pointe progresse en milieu anesthésié, grâce à la novocaïne que le piston de la seringue pousse au devant d'elle. Les aiguilles sont fines, il y en a deux modèles : 8 10 de millimètre × 8 centimètres de long, et pour les sujets gras 9/10 de millimètre × 9 centimètres de long. Aiguilles et seringues sont stérilisées à *l'autoclave*.

Les seringues sont allongées comme celle que M. Vernes a fait faire par M. Gentille, de façon à pouvoir, comme les aiguilles, être stérilisées dans des tubes à culture de 15 millimètres × 15 centimètres. On a ainsi toute une réserve de matériel préparé d'avance. Le matériel est aisément transportable sous un petit volume, dans les boîtes métalliques que M. Vernes a fait construire par la maison Leune. Elles sont toutes plates et tiennent debout dans la poche comme un étui à cigarettes; elles contiennent six tubes de 15 millimètres × 15 centimètres. Avec deux boîtes on a de quoi transporter commodément dans ses poches le matériel stérilisé pour la ponction lombaire et la prise de sang, de même que les liquides prélevés. On prélève toujours le liquide céphalo-rachidien dans deux tubes et dans l'ordre suivant : au moins 6 centimètres cubes dans le premier afin de pouvoir faire trois tubes de Wassermann sur 2 centicubes de liquide pur ; dans le deuxième au moins deux centicubes dont un centicube pour rechercher l'albumine, et un centicube pour rechercher la leucocytose.

Cette dernière recherche porte donc sur le liquide recueilli à la fin de la ponction. Elle doit être faite aussitôt après la ponction. Pour combiner les avantages de la coloration sur lame et de la cellule de Nageotte-Lévy-Valensi,

M. Vernes a un nouveau dispositif à lui. Le liquide est placé dans une petite cellule comme celle de Nageotte. On laisse aux globules blancs le temps de tomber au fond comme dans la cellule de Nageotte.

Mais le fond de cette cellule est mobile, c'est une lame de verre comme une lame à préparation ordinaire. Avec certaines précautions on peut très bien vider la cellule de son liquide sans déplacer les globules qui sont au fond.

En enlevant la cellule on peut alors les colorer sur lame avec le Leishmann et les compter sur un quadrillage projeté comme dans l'hématimètre de Hayem.

Technique de Leishmann.

Préparer la solution :

Poudre de Leishmann (Grübler)	0,30
Alcool méthylique absolu	100

Conserver dans une bouteille fermée à l'émeri.

Filtrer au moment de l'emploi.

Coloration :

Sécher rapidement en agitant sans chauffer ; verser dessus X gouttes de colorant.

Laisser deux minutes.

Sans jeter le colorant, ajouter rapidement XX gouttes d'eau distillée. Mêler rapidement au colorant par balancement de la lame.

Laisser en contact 2 minutes.

Egoutter le mélange et laver à l'eau distillée rapidement (10 secondes environ) sous le fort jet d'une pipette, la lame étant tenue verticale (chasse des précipités).

Sécher rapidement sur l'étuve à 56° par exemple ou avec une soufflerie.

Résultats (pour le sang).

Globules rouges, rosé brique.

Globules blancs, granulations neutrophiles, rouge violacé.

— basophiles, bleu foncé.

— éosinophiles, rose rouge.

— azurophiles, bleu clair.

Les suites de la ponction lombaire. — Aussitôt après la ponction, le malade tourne sur lui-même dans son lit pendant que sa tête reste en contact avec le matelas ; il se met sur le ventre et reste ainsi un quart d'heure, ensuite il est libre de tourner autour de son axe longitudinal, mais sans lever la tête du plan du lit ; il reste ainsi vingt heures. A ce moment il met un oreiller, puis deux oreillers, puis il s'assied dans son lit, puis si tout va bien il met le pied par terre, et au bout de 24 heures, s'il se sent bien, il reste levé et peut bientôt songer à sortir de sa chambre.

Il est fort probable que les malaises qui peuvent être provoqués par la ponction lombaire sont dus à ce que le malade injecte son espèce épidural avec son liquide céphalo-rachidien par le trou fait à la dure-mère. En procédant comme nous venons de l'indiquer et avec des aiguilles fines, on peut dire que ces malaises ne se voient plus.

Voici pour servir à l'appréciation les résultats de la ponction lombaire trois communications de M. Vernes .

1° *Les lymphocytes du liquide céphalo-rachidien normal.*

Société de Biologie.
(Séance du 25 octobre 1913, t. LXXV, p. 319.)
(En collaboration avec M. Marcel Bloch.)

« On sait qu'après centrifugation énergique d'un liquide céphalo-rachidien normal l'examen sur lame sèche de la goutte recueillie au fond du tube effilé ne montre que quelques très rares lymphocytes (moins d'une dizaine pour toute une préparation après centrifugation de 2 à 3 cmc. de liquide). A l'examen direct en cellule gradué du type Nageotte et Lévy-Valensi, la limite de la lymphocytose nor-

male est, d'après les auteurs, de 2 à 3 par millim. cube (1,8, pour Nageotte : 3 pour Jeanselme et Chevallier ; 2, pour Lévy-Valensi) ; « au dessous de 3, on ne peut conclure à un état pathologique (1) .»

Or, certains auteurs contestent la fidélité des résultats obtenus par l'examen direct en cellule graduée, quand il s'agit de lymphocytoses faibles. Des liquides considérés comme normaux après examen à la cellule, — c'est-à-dire à 2 ou 3 millim. cube, — traités par la méthode de Widal, Sicard, Ravaut, centrifugation et examen du culot sur lame sèche, montrent souvent un nombre d'éléments par champ assez considérable pour qu'il faille conclure à une lymphocytose pathologique.

Le désaccord entre les deux méthodes n'est, à notre avis, qu'apparent. Ayant eu l'occasion d'examiner un nombre très considérable de liquides céphalo-rachidiens normaux (ponction systématique des syphilitiques pour la recherche des méningites latentes), nous avons pu constater que les chiffres de 1,8 et 2, 3 lymphocytes par millim. cube donnés par les auteurs comme taux lymphocytaire normal sont trop élevés. *Un liquide absolument normal contient moins de 1 lymphocyte par millimètre cube.* Le plus grand nombre de liquides normaux contiennent même moins de 0,5 par millim. cube et il est assez fréquent de rencontrer des liquides où on ne trouve aucun lymphocyte, même à plusieurs examens successifs et toutes causes d'erreur (sédimentation) écartées. (Cela se voit surtout quand on a prélevé une assez grande masse de liquide, 5 à 7 cmc., par exemple.)

De ceci, il faut conclure que les liquides contenant 2 ou 3 lymphocytes par millimètre cube sont faiblement mais

(1) Lévy-Valensi, *Paris médical*, 11 novembre 1911.

manifestement pathologiques, comme nous avons pu nous en convaincre par la recherche parallèle d'autres anomalies, telle que l'hyper-albuminose.

Ce fait a une certaine importance pour la recherche des réactions méningées très légères ou débutantes. Il explique, d'autre part, la discordance apparente de certains résultats comparés des deux méthodes de recherche de la lymphocytose. »

***

2° *Un signe rétrospectif de la syphilis : Hyperalbuminose pure du liquide céphalo-rachidien, sans leucocytose et sans Wassermann.*

(*Société de Biologie*, séance du 21 février 1914, t. LXXVI, p. 281.)
(En collaboration avec M. Marcel Bloch.)

« L'étude du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques nous a montré l'existence fréquente d'une anomalie consistant en *augmentation du taux de l'albumine rachidienne, sans leucocytose et sans Wassermann positif.*

Dans plus de 40 cas, chez des syphilitiques avérés, nous avons rencontré des taux albumineux allant de 0 gr.30 à plus de 1 gramme p. 1000, le taux leucocytaire étant absolument normal et la réaction de Wassermann du liquide céphalo-rachidien négative (la teneur en albumine du liquide céphalo-rachidien normal est de 0 gr.18 à 0 gr.20 p.1000).

Or, chez aucun de ces malades, il n'est possible de déceler un signe clinique de lésion méningée ou nerveuse. Aussi la signification pathologique de cette *Hyperalbuminose isolée* chez les syphilitiques anciens est obscure, et il est difficile actuellement de dire si elle est le vestige d'une lésion méningo-nerveuse éteinte ou si elle a toute autre origine. On la constate à des dates très variablement éloignées

du début de l'infection : de un à trente-cinq jours après l'accident initial.

Le fait important est que, chez d'anciens syphilitiques, on est exposé à rencontrer fréquemment dans le liquide céphalo-rachidien l'augmentation de l'albumine sans autre modification de ce liquide; ces malades ne présentent apparemment aucun signe clinique de localisation méningo-nerveuse active, et même, dans quelques cas, aucun vestige humoral d'activité tréponémique (Wassermann du sang négatif).

La fréquence de ce signe lui donne un intérêt diagnostique dans la recherche des syphilis anciennes ignorées. L'absence des symptômes nerveux empêche toute confusion avec le *syndrome de Sicard et Foix* (dissociation albumino-cytologique dans les compressions cérébro-médullaires) (1).

Cette hyperalbuminose est souvent modérée, et, pour ne pas la méconnaître, il faut la rechercher par une technique précise. La recherche de l'albumine par le simple chauffage expose à de graves erreurs. Le procédé le plus simple et le plus sensible est celui préconisé par M. Sicard, de la précipitation par l'acide nitrite pur. Le dosage pondéral de l'albumine rachidienne est facile et rapide en clinique par la méthode que l'un de nous a récemment exposée (2). »

(1) Sicard et Foix, Dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. (*Presse médicale*, 4 décembre 1912.)

(2) Marcel Bloch. Dosage rapide de l'albumine du liquide céphalo-rachidien; échelle albuminimétrique, in *Société de Neurologie*, 6 novembre 1913 : « On emploie 1 *cmc. de liquide céphalo-rachidien et* $\frac{2}{10}$ *de cmc. d'acide nitrique pur*. Le trouble albumineux obtenu n'est maximum qu'au bout de 5 à 10 minutes. A ce moment, on le compare à la série des tubes étalons de l'échelle albuminimétrique. Le tube correspondant indique en centigramme le taux d'albumine pour 1000 du liquide examiné. L'*échelle-étalon* est constituée par une série de tubes contenant des solutions troubles stables, de teinture de benjoin précipitée par l'eau distillée et mélangée en doses croissantes à de la glycérine pure.

On peut ainsi doser rapidement et avec exactitude des taux albumineux même faibles : 0,20 — 0,30 — 0,40, etc., pour 1000, qui autrement seraient très difficilement appréciés »

***

3° *De la valeur pronostique et diagnostique du signe de l'hyperalbuminose isolée du liquide céphalo-rachidien.*

(*Société de Biologie*, séance du 27 février 1914, t. LXXIV, p. 280.)

« Certains syphilitiques peuvent présenter une anomalie spéciale du liquide céphalo-rachidien, consistant en hyperalbuminose sans lymphocytose et sans Wassermann.

Pour chercher à apprécier la signification de ce syndrome spécial, nous devons rappeler auparavant dans quelles conditions nous poursuivons l'étude des signes humoraux chez les syphilitiques. L'étude en série du Wassermann chez les malades soumis à une thérapeutique intensive nous a permis de démontrer un fait général, sur lequel nous avons tout spécialement insisté dans un récent mémoire (1) : lorsque le Wassermann, dans certaines conditions déterminées, a été rapidement rendu négatif, et lorsqu'il s'est maintenu négatif pendant six ou sept mois, le liquide céphalo-rachidien restant normal, nous n'avons jamais vu le Wassermann du sérum sanguin redevenir positif depuis une période d'observation qui atteint maintenant trois ans.

Ainsi, d'un grand nombre de faits, nous avons été amenés à poser le principe thérapeutique suivant : On ne pourra jamais considérer comme suffisant le traitement d'un syphilitique tant qu'il conserve des signes humoraux d'activité (Wassermann du sang ; Wassermann, hyperalbuminose, lymphocytose du liquide céphalo-rachidien).

Or, le syndrome spécial d'hyperalbuminose isolée non seulement se constate chez des sujets ne présentant aucun signe clinique de syphilis nerveuse, mais encore, on le voit,

(1) A. Vernes, les Signes humoraux de la syphilis. Paris, 1913.

chez d'anciens malades qui n'ont plus aucun signe de syphilis viscérale ou cutanée, et même plus aucun signe d'activité tréponémique d'après la loi que nous venons d'énoncer : depuis de longs mois leur Wassermann est devenu et reste négatif.

Ainsi l'existence du syndrome hyperalbuminose isolée, constaté dans ces conditions, ne nous paraît pas en rapport avec l'existence d'un foyer d'activité syphilitique. Toutefois le lien qui unit cette anomalie avec une syphilis préexistante est bien établi par ce fait que, dans de nombreuses circonstances, sa simple constatation nous a permis d'affirmer l'existence d'une syphilis, corroborée depuis par plusieurs preuves.

En résumé, les malades qui présentent ce syndrome doivent être surveillés, mais l'existence du syndrome n'implique pas qu'on doive continuer le traitement jusqu'à sa complète disparition. »

Appareils

Nous signalerons pour terminer: 1° le procédé de filtration de M. Vernes qui lui a rendu de grands services pour certaines recherches sur les sérums syphilitiques.

Nouveau procédé de filtration par centrifugation

(*Société de Biologie*, séance du 24 décembre 1910, t. LXIX, p. 620.)
(En collaboration avec M. Sabouraud)

« Les défauts des appareils actuels de filtration ne sont pas à démontrer. Les filtrations par pression et les filtrations par aspiration présentent d'égales difficultés.

Aucune modification récente et aucun perfectionnement ne leur ont été apportés. Nous croyons faire réaliser un gros progrès à ce sujet par l'adaption des actuelles tur-

bines à centrifugation à la filtration des liquides. Voici le dispositif dont nous nous servons :

a) On peut introduire dans chaque godet de la centrifugeuse une bougie de porcelaine, soit une bougie à tête débordante reposant par l'intermédiaire d'un simple anneau de caoutchouc sur l'ouverture du tube, soit même une bougie sans tête reposant directement sur le fond du godet de verre. On a ainsi un appareil qu'on peut stériliser aisément.

La bougie ainsi placée supporte sans casser 6.000 tours à la minute et même davantage. La filtration est opérée en quelques minutes.

b) Il est aisé de revêtir la face interne de la bougie de collodion pour le filtrage des liquides organiques, et ce procédé appliqué à l'étude des sérums donnera sans doute des résultats intéressants. Nous nous proposons de revenir sur ce sujet.

Nous devons insister sur la simplité de ce procédé, qui n'exige qu'un matériel courant et qui permet d'obtenir en quelques minutes des résultats dont l'obtention aurait demandé jusqu'ici plusieurs heures.

On sait que 200 centimètres cubes de liquide pesant environ 200 grammes disposés dans les quatre godets d'une centrifugeuse tournant à 9.000 tours à la minute fournissent sur le fond des godets une pression de 3.500 kilogrammes.

C'est dans l'utilisation de cette pression sur la bougie pour un filtrage que consiste notre procédé.

Il est remarquable de voir que les bougies de porcelaine, telles qu'elles sont livrées par le commerce, supportent parfaitement bien la pression énorme à laquelle elles sont soumises pendant cette opération.

Les sacs de collodion supportent 6.000 tours sans rupture.

2° Le distributeur automatique qui permet de faire en quelques minutes les manipulations qui autrefois prenaient des heures.

Présentation d'un distributeur automatique des liquides (1). *Application à la réaction de Wassermann.*

Par Arthur Vernes.

(*Société de Biologie*. Séance du 14 mars 1914, tome LXXVI, p, 450.)

« Le présent appareil est essentiellement constitué par une petite pompe aspirante et foulante (seringue B, fig. 1) avec un tube mobile en forme de T, dont la petite branche est montée sur l'embout de la seringue, et dont les deux grandes branches forment tuyaux d'aspiration et de refoulement, grâce à deux petits clapets en verre (A et A′, fig 1). Le tout, en verre, est stérilisable.

Lorsque la seringue est en place (fig. 2), le piston de la seringue est relié à une bielle. Des buttées mobiles (D et D′, fig. 2) permettent de régler la course de la bielle et, par suite, le volume de liquide aspiré est refoulé à chaque coup de piston. Par l'intermédiaire d'un système de levier octillant à ressort, le piston de la seringue est actionné à la main (manette E) ou avec la pédale.

Jaugeable à volonté, ce distributeur automatique peut mettre en jeu des seringues de toutes dimensions, il est facile à nettoyer et peut servir à l'exacte répartition de toute espèce de liquides.

***

Le petit modèle que je présente a été construit tout spé-

(1) Cet appareil a été breveté en 1914 et il est construit par la maison Leune.

cialement pour la réaction de Wassermann ; il est même né des difficultés matérielles si astreignantes de cette réaction lorsque l'opérateur est obligé, *pour un grand nombre d'examens pratiqués en série*, de distribuer des centaines de fois, avec un grand effort d'attention, la succession des produits qu'il vient de titrer dans ses expériences préalables : l'emploi des pipettes graduées usuelles exige un effort d'attention de tous les instants.

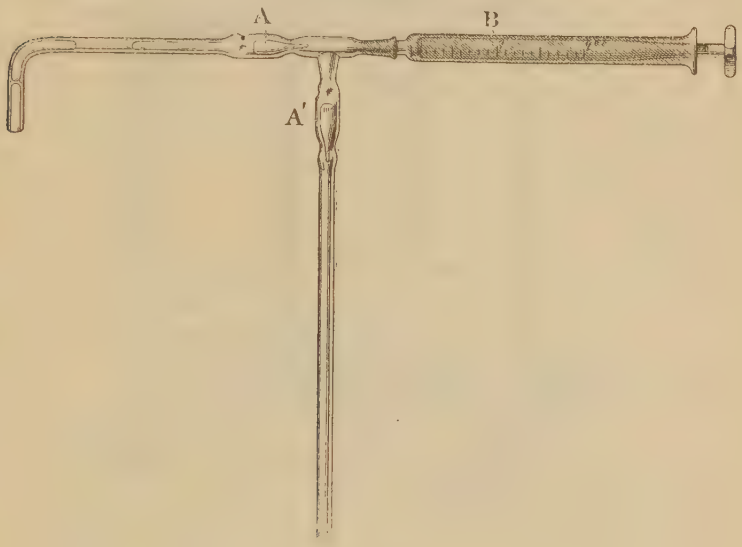


Fig. 5. — Distributeur automatique des liquides.

Dans le cas particulier du Wassermann, voici comment j'utilise le petit appareil : on le règle pour débiter un volume de liquide de 0,8 cmc. qu'il est très facile de contrôler à l'aide d'une petite éprouvette graduée ; si les butées sont bien réglées pour une cylindrée de 0,8, par exemple, dix coups de piston devront mettre dans l'éprouvette graduée 8 cmc. exactement.

Ainsi chacun des liquides (préalablement titrés pour être

employés à la pipette sous le volume de 0,1 par exemple) sera dilué, pour servir sous le volume de 0,8 (1).

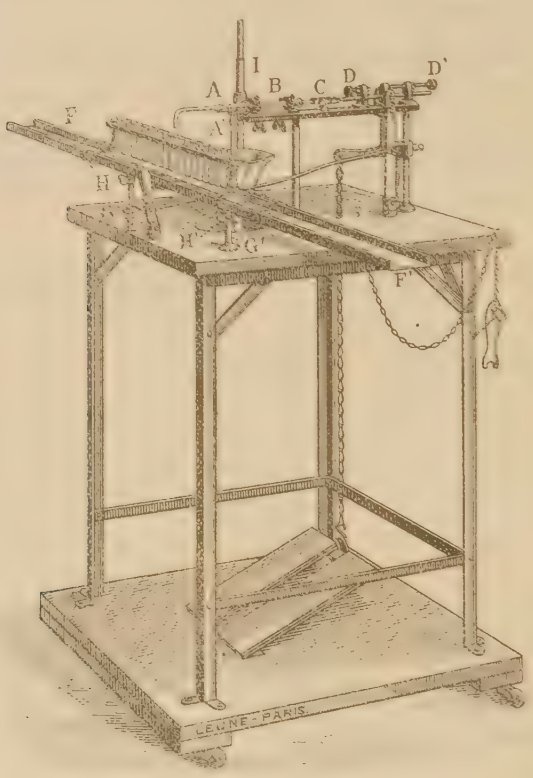


Fig. 6. — Distributeur automatique des liquides. Vue d'ensemble.

Et l'antigène (2), le complément, le mélange amboceр-

(1) Formule pour faire cette dilution :

1° Quantité totale d'extrait alcoolique à prendre $= \frac{n}{10\ x}$

où n = nombre de tubes pour la réaction (prendre n multiple de x) et ou x = le dénominateur du taux d'antigène employé à la pipette sous le volume de 0,1 ;

2° Quantité de solution chlorurée $= (8\ x - 1) \times \frac{n}{10\ x}$

(2) Je rappelle qu'une série de considérations m'ont amené à employer de chaque antigène, toujours la dose la plus forte possible, et à employer toujours plusieurs antigènes par réaction. Pour les détails de ma technique spéciale du Wassermann, voir mon mémoire : Les Signes humoraux de la syphilis. Introduction à l'étude des conditions expérimentales du traitement de la syphilis. Paris, 1913, J.-B. Baillière et fils, éditeurs.

teur et globules rouges pourront être répartis automatiquement. Les tubes qui ne contiendraient pas un des produits (tube témoin sans antigène) seront ramenés au niveau des autres avec 0,8 d'eau chlorurée. (Seul le sérum de malade reste pour l'instant à distribuer à la pipette, mais une prochaine communication montrera comment on peut obvier à cet inconvénient) (1). Tous les tubes ainsi munis de leurs produits respectifs contiennent en fin d'expérience 2 ccm. 6 de liquide, comme pour mes expériences d'autrefois.

En résumé, le principal avantage du dispositif que je viens de présenter est que, pour l'opérateur surchargé de réactions de Wassermann, les plus fastidieuses répartitions deviennent pour ainsi dire un jeu, et ceci avec une précision volumétrique poussée à l'extrême. En effet, le dispositif permet de manier les solutions fortement diluées grâce à une utilisation beaucoup plus logique de l'eau chlorurée qui sert d'excipient. Il en résulte, d'autre part, une agitation automatique du mélange de chaque tube au fur, et à mesure des distributions ; le niveau de liquide, augmentant nettement avec chaque produit, indique automatiquement et à tout instant quel est le dernier tube qui a été servi, ce qui a une grande importance lorsqu'il s'agit de liquides pratiquement incolores comme le complément.

Enfin, il n'y a pas à craindre qu'une goutte de produit puisse rester suspendue tout en haut de la paroi d'un tube y sécher sur place ou, au contraire, qu'une trace de liquide restée sur la paroi d'un tube ne puisse être entraînée dans un autre par la pointe de la pipette suivante. »

3° La petite seringue que M. Vernes vient de faire construire sur le même principe, par M. Gentile, pour la distribution automatique du sérum de malade.

(1) Voir au-dessous : 3° la petite seringue.....

4° La formule de l'échelle colorimétrique.

Formule de préparation pour l'échelle colorimétrique (1). — On prépare *dans l'eau distillée :*

1° Une solution de fuchsine acide de Grübler (saüere fuchsin) au millième ; 2° une solution d'acide picrique au centième.

En partant de ces deux solutions, le liquide 8 est préparé suivant la formule :

Fuchsine acide à 1 p. 1000 dans l'eau distillée.....	10 centimètres cubes
Acide picrique à 1 p. 100 dans l'eau distillée.....	10 centimètres cubes
Eau distillée.....	110 centimètres cubes

Ce liquide 8 donne la teinte 8 sous 13 millimètres d'épaisseur. Par dilution dans l'eau distillée, il donne les teintes suivantes :

Le liquide 8 dilué au	1/2	(1 + 1)	donne le liquide		7
— —	1/3	(1 + 2)	—	—	6
— —	1/5	(1 + 4)	—	—	5
— —	1/7	(1 + 6)	—	—	4
— —	1/10	(1 + 9)	—	—	3
— —	1/15	(1 + 14)	—	—	2
— —	1/25	(1 + 24)	—	—	1
— —	1/65	(1 + 64)	—	—	0

Ce liquide 0 ne doit point en effet avoir la teinte de l'eau claire, puisque les tubes du Wassermann où il n'y a aucune hémolyse sont légèrement colorés par le jaune des sérums introduits dans l'expérience.

Les liquides 8, 7, 6, etc..., donnent les teintes 8, 7, 6, etc., sous une épaisseur de 13 millimètres.

N.-B. — Le mélange acide picrique fuchsine est d'un maniement délicat. Aux dilutions faibles, il vire au jaune si on y introduit la moindre trace de matière alcaline ; il

(1) Cette échelle a été mise dans le commerce par la maison Leune. Voir page 14 la reproduction en couleur.

redevient rouge si on ajoute un peu d'acide. La verrerie employée doit être bien rincée à l'eau distillée. Les tubes de 13 millimètres de diamètre sont en cristal pour éviter une altération secondaire des teintes par la soude que contient le verre ordinaire. Pour la conservation des teintes, j'ajoute dans chaque tube deux gouttes de formol commercial, plus trois gouttes d'acide acétique cristallisable.

Enfin pour les renseignements qui manquent dans cette thèse nous renvoyons à diverses *publications de M. Vernes qui ont trait au sujet :*

De la réaction de Wassermann et de son application aux peladiques (en collaboration avec M. Sabouraud. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, mai 1911).

De la réaction de Wassermann appliquée au traitement de la syphilis (en collaboration avec M. Jeanselme, *Paris médical*, mars 1912).

Sur la neutralisation des solutions de chlorhydrate de dioxydiaminoarsenobenzène (en collaboration avec M. J. Charles Bongrand, *Société de biologie*, 27 juillet 1912). Voir ici page 24.

Sur la toxicité des solutions de salvarsan d'après leur neutralisation (en collaboration avec avec J. Ch. Bongrand, *Paris médical*, 25 janvier 1913, page 197).

Etude sur la dissociation hydrolytique et détermination physico-chimique du pointde neutralisations des diphénols par la cryoscopie et la méthode des résistances électriques, avec J.-Ch. Bongrand. *Revue de chimie appliquée*, 1912.

Traitement de la syphilis du nourrisson par le lait de chèvre salvarsanisée (en collaboration avec MM. Jeanselme et R. Bertrand, *Paris médical*, 23 décembre 1911).

Traitement par le salvarsan de la syphilis jeune (en collaboration avec M. Jeanselme, *Paris médical*, mars 1913).

Réinfection syphilitique chez deux sujets guéris par le 606 (en collaboration avec M. Jeanselme, *Bulletin de la Soc. franç. de dermat. et de syph.*, 9 novembre 1911).

Méningite à éosinophile, etc., *in* Jeanselme et P. Chevallier : Recherches sur les méningopathies syphilitiques secondaires et cliniquement latentes (*Revue de médecine*, 1912).

Du traitement par le salvarsan des femmes syphilitiques en état de gestation (en collaboration avec MM. Jeanselme. P. Chevallier et Marcel Bloch. *Annales de gynécologie et d'obstétrique*, janvier 1913).

Du traitement des femmes syphilitiques enceintes par le salvarsan (en collaboration avec MM. Jeanselme et Marcel Bloch. *Société médicale des hôpitaux*, 17 janvier 1913).

Localisations de l'arsenic dans les viscères après injections de 606 (en collaboration avec MM. Jeanselme, Marcel Bloch et R. Bertrand. *Presse médicale*, 22 octobre 1913).

Les lymphocytes du liquide céphalo-rachidien normal (en collaboration avec M. Marcel Bloch. *Société de biologie*, 25 octobre 1913. Voir ici page 41).

Réactions humorales dans la paralysie générale et dans le tabès. Injections sous-arachnoïdiennes de néo-salvarsan (en collaboration avec MM. Jeanselme et Marcel Bloch. *Société médicale des hôpitaux*, 12 décembre 1913).

Méningites syphilitiques et salvarsan (en collaboration avec MM. Jeanselme, Marcel Bloch et P. Chevallier. *Société de Thérap.*, 24 décembre 1913).

606 et fièvre (en collaboration avec M. Jeanselme. *Société de dermat. et de syphil.*, 4 janvier 1912).

Importance de la notion de méningite pour la conduite du traitement de la syphilis (en collaboration avec MM. Jeanselme et Marcel Bloch. *Société médicale des hôpitaux*, 26 décembre 1913).

Un syndrome rétrospectif de la syphilis : l'hyperalbuminose pure du liquide céphalo-rachidien sans leucocytose et sans Wassermann (en collaboration avec M. Marcel Bloch. *Société de biologie*, 7 février 1914). Voir ici page 43.

D'une parenté biologique entre le sérum syphilitique et le sérum des lépreux. (*Presse médicale*, 27 juillet 1912. *In* Cytologie et sérologie de la lèpre, par E. Jeanselme).

Importance des déterminations méningées pour la conduite du traitement de la syphilis (en collaboration avec MM. Jeanselme et Marcel Bloch. *Société de dermatol. et de syphil.*, 8 janvier 1914).

Syphilis et tuberculose. Action du salvarsan et du néo-salvar-

san (en collaboration avec MM. Jeanselme et Marcel Bloch, *Société médicale des hôpitaux*, 20 février 1914).

Les signes humoraux de la syphilis, introduction à l'étude des conditions expérimentales du traitement de la syphilis. Th. Paris, 1913. — Médaille d'argent.

De la valeur pronostique et diagnostique du signe de l'hyperalbuminose isolée du liquide céphalo-rachidien. *Société de biologie*, 24 février 1914. Voir ici page 45.

Présentation d'un distributeur automatique des liquides. Application à la réaction de Wassermann. *Société de biologie*, 14 mars 1914. Voir ici page 48.

Du rôle étiologique de la syphilis dans les aortites chroniques avec ou sans insuffisance aortique et dans la néphrite hydrurique (en collaboration avec M. Camille Lian. *Presse médicale*, 14 mars 1914, etc.).

CONCLUSIONS

I. — Nous dirons avec l'école allemande que la méthode colorimétrique de M. Vernes a été pour la science une acquisition fondamentale (1). Diverses techniques de M. Arthur Vernes assurent au traitement de la syphilis une forme idéale. Elles ont solidement construit un système de préservation, par la recherche des conditions qui permettent, pour chaque syphilitique en particulier, de mesurer l'application du traitement.

II. — Ce système de préservation est intégralement appliqué depuis mai 1911 aux syphilitiques du service de M. Jeanselme, à l'hôpital Broca. L'activité du laboratoire Fracastor a fondé dans cet hôpital une œuvre de protection sociale, de la plus puissante efficacité. L'action personnelle sur les malades en a fait de bons collaborateurs. Les malades ont compris qu'ils ont intérêt à rester sous la surveillance du laboratoire. On peut les faire revenir autant de fois qu'il faut pour les prises de sang et pour la ponction lombaire. L'œuvre du laboratoire Fracastor n'est donc pas seulement d'avoir posé des règles thérapeutiques efficaces, mais d'avoir soumis à ces règles les milliers de malades qui se sont présentés depuis trois ans, en constituant et en maintenant un formidable troupeau de syphilitiques soignés, fidèles et *inoffensifs*. C'est pour les recevoir qu'il a fallu créer le Dispensaire Fracastor.

Vu : *Le Président de Thèse*,
PINARD.

Vu : *Le Doyen*,
LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

(1) *Berliner klin. Wochenschr.*, 1914, n° 12.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 9

De la méthode colorimétrique de Vernes 13

APPENDICE 24

Sur la toxicité des solutions de Salvarsan d'après la neutralisation 24

1° Neutralisation des solutions de chlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzène 24

2° Un signe rétrospectif de la syphilis : hyperalbuminose pure du liquide céphalo-rachidien sans leucocytose et sans Wassermann 43

3° De la valeur pronostique et diagnostique du signe de l'hyperalbuminose isolée du liquide céphalo-rachidien. 45

Appareils 46

CONCLUSIONS 48

Poitiers. — Imp. G. ROY 7, rue Victor-Hugo.